



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

**Análise Comparativa de Protocolos de Terapia Medicamentosa em Pessoas
Adultas Vivendo com HIV/AIDS**

JULIANA CARNEIRO GONÇALVES

ORIENTADORA: PROF. MSC. MICHELINE MARIE MILWARD DE AZEVEDO
MEINERS

BRASÍLIA

2014

JULIANA CARNEIRO GONÇALVES

**Análise Comparativa de Protocolos de Terapia Medicamentosa em Pessoas
Adultas Vivendo com HIV/AIDS**

Monografia de Graduação submetida à
Faculdade de Ceilândia da Universidade de
Brasília, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do Grau de Bacharel
em Farmácia.

ORIENTADORA: PROF. MSC. MICHELINE MARIE MILWARD DE AZEVEDO
MEINERS

BRASÍLIA
2014

Nome: GONÇALVES, Juliana Carneiro

Título: Análise Comparativa de Protocolos de Terapia Medicamentosa em Pessoas Adultas Vivendo com HIV/AIDS

Monografia de Graduação submetida à Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador (a): Prof.^a Msc. Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Assinatura:

Nome: Prof.^a Dra. Maria Inês de Toledo

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia

Assinatura:

Nome: Prof.^a Dra. Emília Vitória da Silva

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Assinatura:

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pois nada seria possível na minha vida sem ele.

Agradeço aos meus pais Luiz Nelson e Silvana e ao meu irmão Luiz Henrique, pelo amor e apoio recebidos, eles foram sempre muito importantes para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço a todos aqueles que acompanharam o meu caminho em todos esses anos de graduação, meus amigos de graduação Camila, Caio, Izabela, José, Natálie, Raiane e Wellen, pela união e por todos os momentos juntos durante esses seis anos. Aos meus amigos que me acompanham desde antes da faculdade Alexandre, Fernando, Vinícius e aos que chegaram durante ela, Amanda, Bruno, Emerson, Giselly, Mário e Túlio.

Agradeço a professora Micheline, pela orientação, ajuda e paciência durante a realização desse trabalho, sendo fundamental a sua colaboração.

Agradeço aos professores do curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia, com os quais eu tive o grande prazer de aprender muitas coisas, contribuindo para a minha formação profissional e pessoal.

RESUMO

A aids é uma das DST que mais preocupam o mundo. Ela foi descrita pela primeira vez na década de 1980 e persiste como um dos problemas de maior importância até hoje. Dados de 2012 da OMS revelam que cerca de 35 milhões de pessoas em todo o mundo são portadores do vírus HIV. O tratamento disponível atualmente para tratar as pessoas infectadas tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência. Existe atualmente uma grande preocupação com o tratamento da aids pois há dificuldades na cobertura da população alvo e na adesão ao tratamento, sendo estes fatores essenciais para atingir excelência no tratamento desejados pela TARV. Foi feita uma pesquisa de protocolos de tratamento clínico, em adultos, seguida de uma avaliação segundo critérios da UNAIDS com adaptações. Também foram realizadas comparações entre as recomendações no tratamento de escolha para primeira linha de tratamento em cada protocolo. Foram relacionados nove protocolos de diferentes regiões, incluindo América do Sul e do Norte, África, Europa e Oceania. Segundo os critérios de avaliação da UNAIDS, três protocolos receberam a nota A, dois receberam nota B e o restante recebeu nota C. A principal diferença encontrada nas recomendações para o tratamento estão relacionadas à classe do terceiro fármaco de escolha. Em países desenvolvidos, o protocolo clínico é melhor estruturado, e com maior número de combinações disponíveis como primeira linha de tratamento. Por outro lado, os países em desenvolvimento, seguem prioritariamente as diretrizes preconizadas pela OMS.

Palavras chaves: Protocolos clínicos, HIV, adultos, terapêutica.

ABSTRACT

AIDS is the STD that concerns the world the most. It was first described in the late 80s and persists as the problem with the most importance to date. Data from WHO in 2012 show that approximately 35 million people worldwide are HIV carriers. The treatment that is currently available to treat infected people aims to improve the quality of life and increase survival. There is currently a major concern with the AIDS treatment since there are difficulties in the coverage of the targeted population and adherence to the treatment, which are essential factors to achieve the excellence desired by ARV in the treatment. A research with guidelines for clinical treatment in adults was done, followed by an evaluation according to UNAIDS adapted criteria. Comparisons between the recommendations in the treatment of choice for first-line treatment in each protocol was also performed. Nine guidelines from different regions, including North and South America, Africa, Europe and Oceania were selected. According to the evaluation criteria of UNAIDS, three protocols received grade A, two were graded B and the remainder received a C. The main difference found in the recommendations for treatment are related to the third class drug of choice. In developed countries, the clinical guideline is better structured and has a greater number of available combinations as first-line treatment. While developing countries particularly follow the guidelines recommended by WHO.

Keywords: Clinical guideline, adults, HIV, treatment.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Prevalência estimada de HIV em adultos (15 a 49 anos) no ano de 2012, por regiões OMS. Fonte: WHO, 2014c.....	17
Figura 2 Estrutura do HIV-1 com seus principais componentes virais. Fonte: MS, 2013a	20
Figura 3 Em vermelho o vírus HIV no momento em que se liga aos receptores de membrana do linfócito T CD4+ e introduzem seu material genético (RNA), em verde, através de orifícios na superfície do linfócito. Microscopia eletrônica de varredura: 360.000 vezes. Fonte: IMUNONAWEB, 2009.	21
Figura 4 Curso da infecção por HIV pela relação entre quantidade de células T CD4+ e o número de cópias virais com o aparecimento de sintomas (traduzida). Fonte: thenakedscientists.....	22

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 Resumo das classes terapêuticas utilizadas no tratamento antirretroviral, seus representantes seguidos pela sigla internacional e efeitos adversos mais comuns descritos em cada classe terapêutica.	27
Tabela 1 Protocolos de tratamento e cuidado para pessoas adultas vivendo com HIV Aids analisados, de acordo com o país ou região.	32
Tabela 2 Avaliação dos protocolos segundo critérios selecionados, traduzidos e adaptados do apêndice Guideline appraisal tools do documento Developing HIV/AIDS treatment guidelines” (UNAIDS, 1999).	34
Quadro 2 Terapia Antirretroviral de primeira escolha em pacientes adultos que estão iniciando tratamento, por protocolo clínico investigado por país ou região.	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC – Lamivudina

ABC – Abacavir

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ASHM – Australasian Society for HIV Medicine

ATV – Atazanavir

AZT – Zidovudina

BHIVA – British HIV Association

CDC – Centro para Prevenção e Controle de Doenças

COBI – Cobicistat

D4T – Estavudina

Ddl – Didanosina

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DRV – Darunavir

DSTs – Doenças Sexualmente Transmissíveis

EACS – European AIDS Clinical Society

EFV – Efavirenz

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - Reação Imunoenzimática

EUA – Estados Unidos da América

EVG – Elvitegravir

FMH – Federal Ministry of Health of Nigeria

FPV – Fosamprenavir

FTC – Emtricitabina

GI – Gastrointestinal

HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Ativa

HBV – Vírus da Hepatite B

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV – Papiloma Vírus Humano

HSV-2 – Herpes Vírus Simples tipo 2

HTLV – Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas

InInt – Inibidores da Integrase

IP – Inibidores da Protease

ITRN – Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos

ITRNN – Inibidor da Transcriptase Reversa não Análogo

ITRNt – Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeos

LAV – Vírus da Linfadenopatia AIDS

LPV – Lopinavir

mRNA – Ácido Ribonucleico Mensageiro

MS – Ministério da Saúde

MSSSI – Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NDH – National Department of Health of South Africa

NVP – Nevirapina

OMS – Organização Mundial da Saúde

PHAC – Public Health Agency of Canada

PVHA – Pessoas vivendo com HIV/AIDS

RAL – Raltegravir

RNA – Ácido Ribonucleico

RPV – Rilpivirina

RTV – Ritonavir

TARV – Terapia Antirretroviral

TCD4+ – Linfócitos do tipo T CD4+

TDF – Tenofovir

UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

US DHHS – United States Department of Health & Human Services

SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
1.1 Doenças Sexualmente Transmissíveis.....	13
1.2 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	14
1.2.1 História	14
1.2.2 Epidemiologia.....	16
1.2.3 Vias de Transmissão e Prevenção	18
1.2.4 Virologia	19
1.2.5 Progressão, Sinais e Sintomas	21
1.2.6 Diagnóstico.....	23
1.3 Tratamento da Aids	24
1.3.1 Classes terapêuticas	25
1.3.2 Tratamento de primeira linha.....	27
2. Objetivos.....	29
2.1 Objetivo Geral	29
2.2 Objetivos Específicos	29
3. Metodologia	30
4. Resultados	32
5. Discussão	36
6. Considerações Finais	42
7. Referências.....	43
8. ANEXO A – Guideline appraisal tools (UNAids, 1999)	47
9. ANEXO B – Parecer de aprovação do comitê de ética	51

1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma das doenças infecciosas e sexualmente transmissíveis que mais preocupam o mundo. A aids foi descrita pela primeira vez na década 80 e persiste como um problema de grande importância até hoje. Dados de 2012 da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que cerca de 35 milhões de pessoas em todo o mundo são portadores do vírus causador da doença, o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O tratamento disponível atualmente para tratar os pacientes com o vírus HIV tem como objetivos principais melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência do paciente. Na atualidade, existe uma grande preocupação com o tratamento da aids pois existem dificuldades na cobertura da população alvo e na adesão ao tratamento, sendo estes fatores essenciais para atingir excelência no tratamento desejado pela Terapia Antirretroviral (TARV).

1.1 Doenças Sexualmente Transmissíveis

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) são transmitidas através do contato sexual que incluem o sexo vaginal, oral e anal com pessoa infectada, devido ao contato entre peles e/ou à troca de fluidos corporais sem uso de preservativo. A outra forma de transmissão dessas doenças pode se dar pela transmissão direta, por meio do contato com sangue contaminado, como acontece no caso de compartilhamento de agulhas e seringas ou na transfusão sanguínea. Por fim, as DST também podem ser transmitidas da mãe para o bebê no período da gravidez ou durante o parto. Esse tipo de contágio é chamado de transmissão vertical (MS, 2014c; WHO, 2014b).

Existem mais de 30 patógenos causadores de DST, que podem ser vírus, bactérias e protozoários. Entre esses os mais incidentes são a *Chlamydia trachomatis*, a *Neisseria gonorrhoeae*, a *Treponema pallidum*, a *Trichomonas vaginitis*, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o Papiloma Vírus Humano (HPV), Herpes Vírus Simples tipo 2 (HSV-2) e o Vírus da Hepatite B (HBV) que causam respectivamente as doenças conhecidas como clamídia, gonorreia, sífilis, tricomoníase, aids,

condiloma acuminado, herpes simples e hepatite B. As DST nem sempre apresentam sintomas característicos, mas os mais frequentes são corrimento vaginal, corrimento uretral, úlceras nos órgãos genitais e dores abdominais (MS, 2014c; WHO, 2014b).

Segundo dados da OMS, estima-se que mais de um milhão de pessoas adquiram algum tipo de DST todos os dias no mundo. Todos os anos, aproximadamente 500 milhões de pessoas adquirem uma das quatro DST mais comuns transmitidas por bactérias: clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase. Enquanto que mais de 530 milhões vivem com o HSV2 e mais de 290 milhões de mulheres possuem o HPV no mundo (WHO, 2014b).

Dentre as mais comuns já citadas, quatro delas são curáveis quando tratadas: sífilis, gonorreia, clamídia, e tricomoníase. As demais infecções - HIV, HPV, HSV, HBV, que são causadas por vírus, ainda não possuem cura, mas o tratamento pode levar a mitigação e modulação da infecção (WHO, 2014b; FREEDOM, 2014)

As DST têm grande impacto na saúde sexual e reprodutiva, e estão entre as mais frequentes causas pelas quais os adultos procuram os serviços e cuidados em saúde no mundo. Podem ter sérias consequências no quadro clínico imediato como no longo prazo. Como exemplo de efeito tardio pode-se citar a evolução de HPV para câncer cervical, infertilidade, abortos espontâneos e maior susceptibilidade ao vírus HIV (MS, 2005).

1.2 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

1.2.1 HISTÓRIA

A suspeita de uma nova doença surgiu em 1980, quando os Centro para Prevenção e Controle de Doenças (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos da América (EUA) publicou uma notificação de casos de homens, homossexuais, jovens e aparentemente saudáveis que morreram depois de adquirir infecções oportunistas atípicas e raras neoplasias em São Francisco, na Califórnia. Os sinais comuns a todas as mortes eram manchas roxo escuras nos braços e no rosto e uma versão mais agressiva do sarcoma de Kaposi, uma neoplasia que atinge o endotélio linfático, entre os acometidos (GREENE, 2007; SHARP, 2011).

Após essa primeira notificação, começaram a surgir casos parecidos em diferentes localidades do mundo como Nova York, São Francisco, São Paulo, Haiti e África Central. Homens jovens e homossexuais continuavam a morrer com um declínio rápido do sistema imunológico e o tratamento ineficiente de doenças oportunistas (GREENE, 2007; SHARP, 2011).

O CDC identificou que, inicialmente, o grupo de risco para a nova doença era composto por homens homossexuais e usuários de drogas. Acreditava-se que o risco de infecção estava diretamente relacionado com o estilo de vida, como parceiros múltiplos e sobrecarga do sistema imunológico com múltiplas infecções fúngicas (GREENE, 2007).

O nome Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS (do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) foi convencionado pelo CDC em setembro de 1982, por resumir o que a nova doença causava. Para descobrir mais sobre a doença foram feitas investigações, principalmente sobre o sistema imunológico, e notou-se que a aids estava associada diretamente aos níveis de linfócitos do tipo T CD4+ (TCD4+), e que quando os níveis ficavam abaixo de 200 células/mm³ de sangue, os pacientes se tornavam extremamente vulneráveis a um grande número de infecções oportunistas e neoplasias (GREENE, 2007).

No começo, acreditava-se que a doença era causada por um vírus isolado em 1980 chamado de Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas – HTLV (do inglês *Human T-Lymphotropic Virus*), porém esta hipótese foi descartada porque esse vírus causa leucemia de células T enquanto que na aids há depleção dos níveis de células T. Apesar da hipótese ter sido descartada, os pesquisadores verificaram que o vírus causador da aids e o HTLV pertenciam à mesma família de vírus, os Retrovírus (GREENE, 2007; SHARP, 2011).

No ano de 1984, a Europa descreve dois tipos diferentes de aids em homossexuais e imigrantes vindos da África. Em 1986 foi isolado um novo vírus em dois pacientes com aids no oeste da África, o novo vírus era muito parecido com vírus encontrado em várias espécies de primatas de diferentes regiões da África. Anteriormente chamado de Vírus da Linfadenopatia AIDS – LAV (do inglês *Lymphadenopathy-AIDS-Virus*) e HTLV-III, o agente etiológico da aids passou a ser denominado de Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV (do inglês *Human*

Immunodeficiency Virus), e dividido em duas classes: tipo 1 e tipo 2 (CLAVEL, 1986; GREENE, 2007; SHARP, 2011).

Atualmente, o vírus é bem conhecido e descrito na literatura no que diz respeito às estruturas virais, ao modo de transmissão, evolução da doença e diagnóstico. O HIV teve um grande impacto e preconceito na sociedade de 1980, sendo chamado de *A Praga Gay* e aumentando ainda mais o grande estigma já existente sobre esse grupo populacional devido à doença. Como pouco era sabido sobre suas formas de transmissão e de prevenção, foram necessários figuras marcantes e fatos históricos, por exemplo, quando a Princesa Diana do Reino Unido apertou a mão de pessoas soropositivas sem luvas, para que pessoas vivendo com HIV e com aids (PVHA) continuassem inseridas na sociedade (GREENE, 2007).

1.2.2 EPIDEMIOLOGIA

Atualmente vivemos uma epidemia global pelo vírus HIV/aids, preocupante e de grande impacto na saúde pública porque o HIV ainda não tem uma vacina que previna sua contaminação ou tratamento que promova sua cura. Atualmente, o tratamento oportuno pode melhorar a qualidade de vida e prolongar o tempo de vida das PVHA.

O HIV é um vírus de ocorrência mundial, com maior prevalência em países africanos como a África do Sul e Botswana. Segundo dados da OMS, em 2012 a prevalência de HIV no mundo entre pessoas de 15 a 49 anos, era de 0,8%. A maior prevalência, na mesma faixa etária, foi estimada para a região da África (4,5%) e a menor prevalência, na região do Pacífico Ocidental (0,1%). A distribuição da prevalência mundial estimada pode ser observada na Figura 1, traduzida desde o portal eletrônico da OMS (WHO, 2014a).

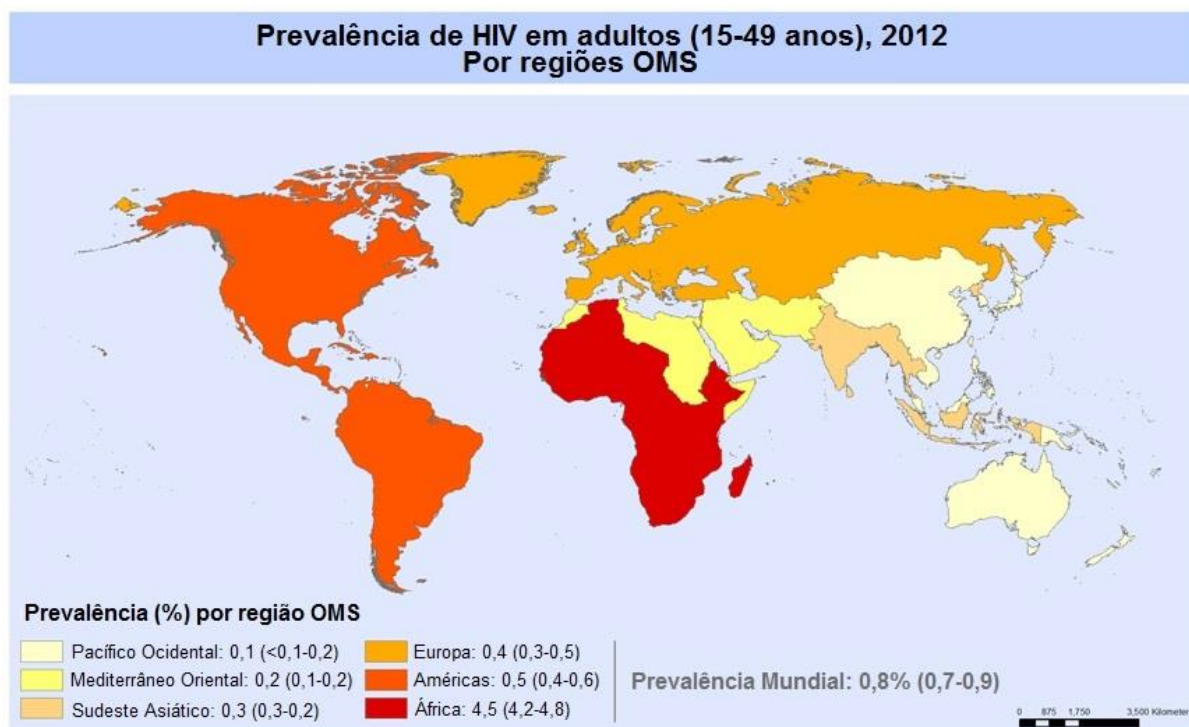


Figura 1 Prevalência estimada de HIV em adultos (15 a 49 anos) no ano de 2012, por regiões OMS. Fonte: WHO, 2014c

Estima-se que até o ano de 2012, haviam cerca de 35 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo. Destas, 24 milhões no território africano, onde a taxa de mortalidade por HIV/aids foi estimada em mais de 1 milhão de mortes no ano de 2012, segundo a OMS. No mesmo ano, na região das Américas, a prevalência estimada de PVHA foi de 3 milhões (MS, 2014a; WHO, 2014b).

No início da epidemia, a aids era uma doença com maior prevalência em homens do que em mulheres. No Brasil, a razão entre os sexos era de 6 casos em homens para 1 caso em mulheres em 1989, entretanto, no ano de 2011 essa razão caiu para 1,7 casos em homens para 1 caso em mulheres (MS, 2014a).

De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), o Brasil teve 656.701 casos registrados de aids entre o início da epidemia em 1980 até junho de 2012. No ano de 2011 foram notificados mais de 38 mil novos casos de aids, ficando, assim, a taxa de incidência de 20,2 casos por 100 mil habitantes. A taxa de prevalência de HIV da população brasileira é de 0,4% (MS, 2014a).

Em relação a faixa etária, em ambos os sexos, a faixa de maior prevalência é entre adultos, entre 25 e 49 anos de idade. A única faixa etária em que ocorre inversão da prevalência entre os sexos é a dos jovens de 13 a 19 anos, onde a aids é mais

prevalente em mulheres do que em homens. A forma mais comum de transmissão relatada em pessoas acima de 13 anos é pelo contato sexual, mesmo que as pesquisas nacionais tenham demonstrado o aumento do conhecimento sobre formas de prevenção da transmissão e do contágio do HIV e outras DST (MS, 2014a).

Apesar da epidemia brasileira estar concentrada em grupos de pessoas com comportamento de risco como homossexuais, profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis, a maioria dos contágios tem ocorrido através de relações heterossexuais. Em 2012, 86% das mulheres e 43,5% dos homens que contraíram o vírus declararam ter mantido relações heterossexuais com pessoas infectadas (MS, 2014a).

No período de 2002 a 2011, o Brasil conseguiu reduzir a taxa de mortalidade em pessoas vivendo com aids. Em 2002, a taxa de mortalidade era de 6,3 em 100 mil habitantes, enquanto que em 2011 essa taxa caiu para 5,6 óbitos para cada 100 mil habitantes, uma redução de 12%, que indica o efeito do manejo clínico dos portadores no país (MS, 2014a).

1.2.3 VIAS DE TRANSMISSÃO E PREVENÇÃO

Como já relatado para outras DST, a principal via de transmissão do HIV é a sexual, incluindo sexo vaginal, oral e anal. Porém, a transmissão direta (principalmente por transfusão sanguínea ou compartilhamento de agulhas contaminadas) e a transmissão vertical (da mãe para o bebê durante a gestação, no parto ou amamentação) também são bastante frequentes (Ministério da Saúde, 2006; MS, 2014f).

A única maneira de se evitar a transmissão sexual do HIV é com a utilização de preservativos, tanto masculinos como os femininos. O país tem protocolos específicos para a prevenção sexual do HIV e o Ministério da Saúde investe significativamente em campanhas de esclarecimento à população e na distribuição gratuita de ambos os preservativos, contando com o apoio de organizações não governamentais e da mídia (MS, 2006).

Para a prevenção da transmissão direta por sangue contaminado, o país tem adotado medidas públicas para a melhoria da qualidade do sangue coletado para a transfusão e para a produção de hemoderivados. Atualmente, entre os controles

realizados nos bancos de sangue, é obrigatória a realização prévia de testes para HIV em doadores e nas doações. Para a prevenção de transmissão entre os usuários de drogas injetáveis, o país optou pelo aconselhamento sobre o uso seguro de drogas injetáveis, orientando para o não compartilhamento de agulhas e seringas (MS, 2006).

No caso da prevenção da transmissão vertical, pode-se prevenir desde o início da gravidez, com a realização de exames essenciais durante o pré-natal. Quanto mais cedo a mãe descobre que é portadora do vírus HIV maior a chance de não ocorrer a transmissão vertical. Para que o bebê não seja infectado, a mãe soropositiva deve iniciar uma terapia antirretroviral durante a gestação, e fazer uma quimioprofilaxia no início do trabalho de parto. Após o nascimento a quimioprofilaxia para o bebê deve ser por até 42 dias. A mãe HIV positiva não deve amamentar, pois o vírus pode ser transmitido pelo leite materno (MS, 2006).

1.2.4 VIROLOGIA

O HIV é um vírus pertencente ao gênero *Lentivirinae*, da família *Retroviridae*. Tem formato esférico com cerca de 100 a 120 nm de diâmetro, se caracteriza como um vírus envelopado e com material genético composto de duas fitas idênticas de RNA positivo. O RNA é envolto por uma camada proteica ou núcleo capsídeo, um capsídeo e o envelope, composto de uma bicamada fosfolipídica, como pode ser observado no esquema apresentado na Figura 2 (MS, 2013a).

O vírus HIV é classificado em dois tipos: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o mais prevalente, sendo também o mais agressivo. O HIV-2 é mais comumente encontrado em algumas regiões da África e desenvolve um tipo mais brando de aids. A classificação é feita a partir da análise filogenética das sequências de nucleotídeos presentes no vírus, sendo que o tipo 1 é subdividido em 4 grupos: grupo M (Major), grupo N, grupo O e grupo P. O grupo M é o mais prevalente, representando a maioria das infecções (MS, 2013a; MADIGAN, 2010)

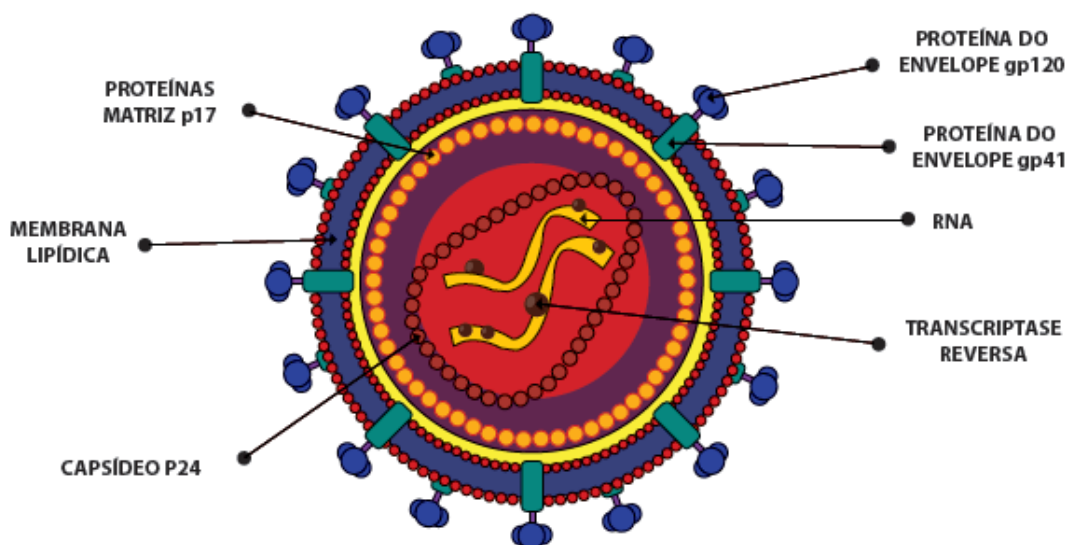


Figura 2 Estrutura do HIV-1 com seus principais componentes virais. Fonte: MS, 2013a

O ciclo de replicação do HIV se inicia quando o vírus reconhece duas importantes células do sistema imune humano - os macrófagos e os linfócitos T CD4+ (TCD4+). O reconhecimento se dá quando a proteína gp 120 do envelope viral reconhece o receptor CD4 e o co-receptor CCR5 ou CXCR4 dos macrófagos ou linfócitos. Após o reconhecimento, o envelope do vírus se funde com a membrana da célula alvo liberando o capsídeo no citoplasma desta célula hospedeira, como pode ser observado na imagem apresentada na Figura 3 (CHAN, 1998; KUMAR, 2014; MADIGAN, 2010).

A partir desse momento, inicia-se a replicação do genoma viral no citoplasma celular pela ação da enzima transcriptase reversa que transforma o RNA em DNA. Após essa transformação, o DNA viral é chamado de provírus e penetra no núcleo da célula hospedeira e passa a integrar-se ao seu genoma. O vírus pode permanecer de forma latente por anos no genoma hospedeiro e de um momento para o outro iniciar sua replicação (CHAN, 1998; KUMAR, 2014; MADIGAN, 2010).

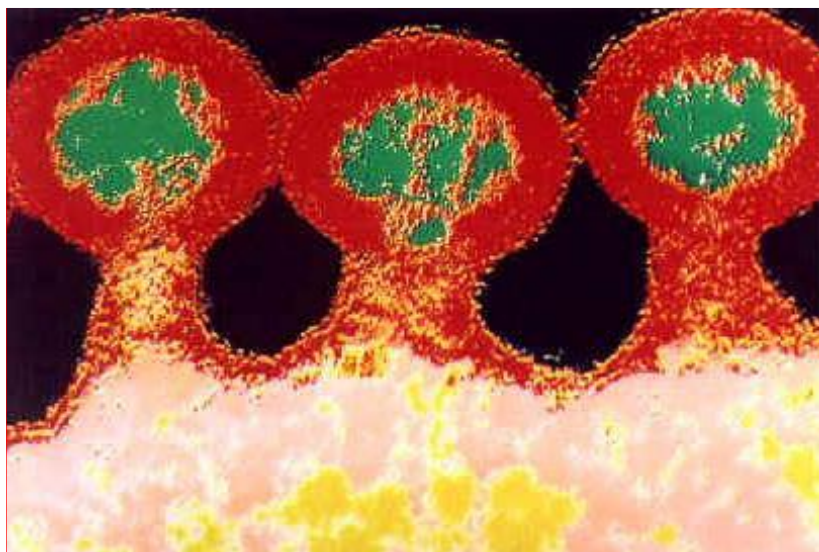


Figura 3 Em vermelho o vírus HIV no momento em que se liga aos receptores de membrana do linfócito T CD4+ e introduzem seu material genético (RNA), em verde, através de orifícios na superfície do linfócito. Microscopia eletrônica de varredura: 360.000 vezes. Fonte: IMUNONAWEB, 2009.

As citosinas são responsáveis pela ativação do vírus, por deflagrar o processo da replicação a partir do próvírus do genoma hospedeiro, com sua transcrição pelo RNAm e pelo transporte para o exterior do núcleo da célula. Ainda na célula o RNA viral começa a ser remontado, sofre recapsidação e então é brotado para fora da célula para iniciar novo ciclo (CHAN, 1998; KUMAR, 2014; MADIGAN, 2010).

1.2.5 PROGRESSÃO, SINAIS E SINTOMAS

A infecção pelo vírus HIV possui quatro fases clínicas distintas, são elas: 1. Infecção aguda; 2. Latência clínica, ou fase assintomática; 3. Fase Sintomática precoce, ou inicial; e 4. Aids. As fases levam em consideração dois critérios - os sintomas clínicos apresentados e a contagem de TCD4+ no plasma sanguíneo da pessoa infectada, como pode ser observado no gráfico apresentado na figura 4 (ASHM, 2006; MS, 2006).

A primeira fase, da infecção aguda, inicia-se quando o vírus atravessa a mucosa e inicia seu processo de replicação no hospedeiro. Nesta fase, a replicação viral é intensa e recebe auxílio do sistema imunológico inato, que envia grande quantidade de TCD4+ para o local da infecção na tentativa de seu controle (ASHM, 2006; MS, 2006; MS, 2013a).

Quando o vírus atinge uma quantidade suficiente de células TCD4+ infectadas, ele começa a migrar para outros locais como os linfonodos e tecidos linfoides. Além

desses locais, o vírus também fica armazenado nos TCD4+ de memória, formando um reservatório viral latente (ASHM, 2006; MADIGAN, 2010; MS, 2006; MS, 2013a).

Entre 2 a 4 semanas após o primeiro contato com o HIV, ocorre um pico de viremia, devido a replicação ativa e intensa combinada com a livre circulação do vírus na corrente sanguínea. Esse pico promove uma diminuição acentuada de TCD4+ e aparecem sintomas parecidos com uma gripe ou um resfriado o que muitas vezes dificulta o diagnóstico no início da doença (ASHM, 2006; MS, 2006; MS, 2013a).

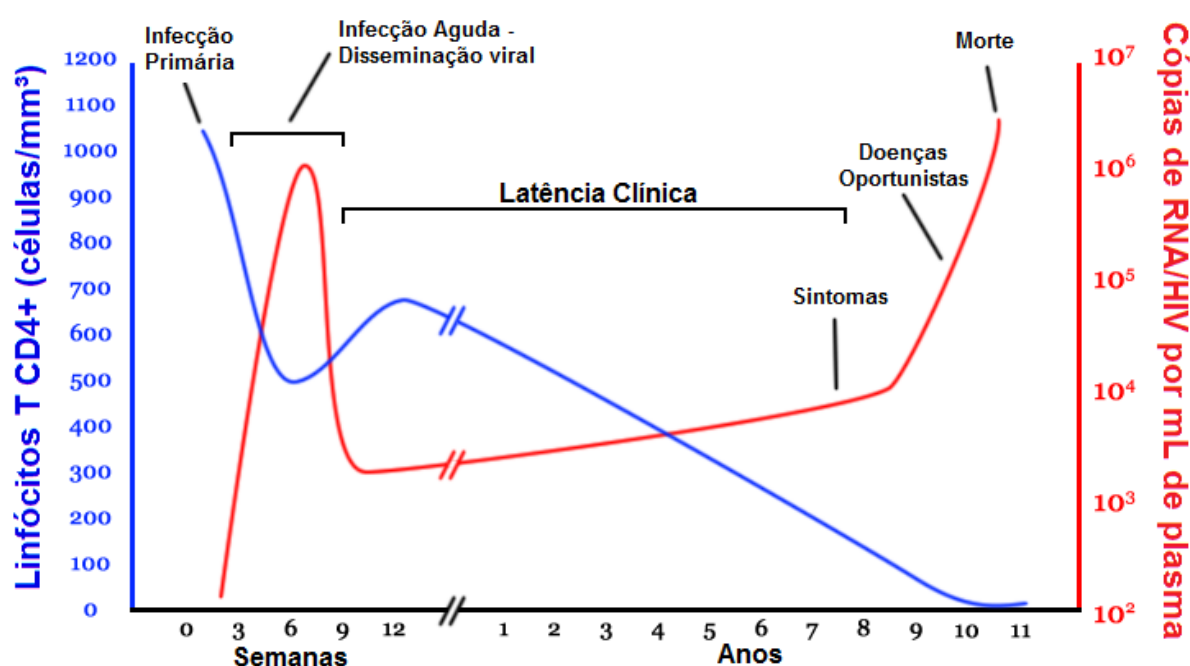


Figura 4 Curso da infecção por HIV pela relação entre quantidade de células T CD4+ e o número de cópias virais com o aparecimento de sintomas (traduzida). Fonte: The Naked Scientists, 2014

A segunda fase, a fase assintomática ou de latência clínica, pode durar anos dependendo da agressividade do tipo do HIV e do sistema imunológico da pessoa. Durante esta fase também ocorre replicação viral ativa, porém menos intensa, e depleção do sistema imunológico. Como o nome sugere, não existem sintomas clínicos, porém pode ocorrer linfadenopatia generalizada persistente em alguns casos (ASHM, 2006; MADIGAN, 2010; MS, 2006; MS, 2013a).

A fase sintomática precoce ou inicial começa quando a contagem de TCD4+ começa a reduzir e a carga viral a aumentar demais. Aparecem sintomas inespecíficos como por exemplo febres recorrentes, sudorese noturna, fadiga e perda de peso

associados, em alguns casos, com infecções oportunistas, principalmente dermatológicas (ASHM, 2006; MADIGAN, 2010; MS, 2006).

A última fase é a denominada sintomática tardia ou a aids propriamente dita. Ela ocorre quando a contagem de TCD4+ está abaixo de 200 por milímetro cúbico de sangue. Nesta fase existe a piora dos sintomas mencionados anteriormente e o aumento de acometimento de infecções oportunistas, sendo as mais comuns por herpes simples, herpes zoster, hepatites, pneumonias, tuberculose entre outras, ademais de tumores, como o sarcoma de Kaposi (ASHM, 2006; MADIGAN, 2010; MS, 2006).

1.2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção do HIV pode ser feito por identificação da presença de antígenos ou de anticorpos, pela realização de amplificação do genoma viral ou, ainda, por técnicas de cultura viral. Porém, por ser mais prático e mais barato, o teste mais utilizado é o de identificação de anticorpos (ASHM, 2006; MADIGAN, 2010; MS, 2006).

A técnica mais comum do teste de identificação de anticorpos, utilizada em vários países como primeira identificação do vírus, é a da Reação Imunoenzimática (ELISA – do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), funcionando como teste de triagem pela sua alta sensibilidade, e que deve ser seguida de um teste confirmatório de maior especificidade. A técnica mais usada para este teste sequencial é o Western Blot ou os testes de imunofluorescência. Desde 2011 está disponível no Brasil também o Imunoblot® que é um teste confirmatório rápido, que está sendo produzido pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) por um acordo de transferência tecnológica (ASHM, 2006; MADIGAN, 2010; MS, 2006; MS, 2014g).

Hoje existem disponíveis também testes rápidos que utilizam outros fluidos corporais que possam conter o vírus como, por exemplo, a saliva. De modo geral, esses testes rápidos são para rastreamento, devendo ser seguidos de testes confirmatórios, para estabelecer o diagnóstico positivo (MADIGAN, 2010; MS, 2006; MS, 2013a)

1.3 Tratamento da Aids

Ainda não foi descoberta a cura para a infecção causada pelo HIV e nem uma vacina que impeça o seu contágio e propagação. Entretanto, no decorrer dos anos, se conseguiu desenvolver e disponibilizar tratamentos com antirretrovirais que alcançaram resultados positivos como: a redução da morbidade e mortalidade, o aumento em anos vividos e em qualidade de vida aos soropositivos, a recuperação e preservação do sistema imunológico do infectado, o aumento na contagem de células TCD4+, a supressão rápida e sustentável da carga viral e a diminuição do risco de transmissão vertical e sexual de pessoas infectadas para pessoas saudáveis (ASHM, 2009; MADIGAN, 2010; MS, 2006; NATIONAL AIDS MANUAL, 2010).

Os primeiros medicamentos anti-HIV apareceram em 1987, e a primeira foi a zidovudina (AZT), um medicamento inibidor da transcriptase reversa, que é a principal enzima responsável pela replicação do genoma viral. Com o passar dos anos, a terapia antirretroviral (TARV) foi evoluindo, e em 1991 iniciou-se a utilização de terapias combinadas, entre a zidovudina e outro fármaco de mecanismo de ação diferente, como por exemplo, um análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (ASHM, 2009; GREENE, 2007; MADIGAN, 2010; MS, 2006; NATIONAL AIDS MANUAL, 2010).

No ano de 1995 o tratamento da AIDS foi inovado com um novo protocolo clínico em que vários medicamentos com diferentes mecanismos de ação e alvos de ação foram associados para uma melhor resposta clínica, essa terapia recebeu o nome de Terapia Antirretroviral Altamente Ativa – HAART (do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*). Esta terapia fez cair os níveis de mortes em decorrência da aids (ASHM, 2009; GREENE, 2007)

A partir do final da década de 1990 várias empresas farmacêuticas investiram muito no desenvolvimento de novos medicamentos e a cada ano vários medicamentos são lançados no mercado farmacêutico, levando a uma necessidade constante de revisão dos protocolos clínicos por parte das autoridades sanitárias dos países.

1.3.1 CLASSES TERAPÊUTICAS

As classes terapêuticas mais comumente utilizadas como primeira escolha no tratamento do HIV/aids estão baseadas em mecanismos para impedir a replicação do vírus, atuando em diversos sítios importantes para essa etapa, como adesão celular, por exemplo. As mais usadas são os inibidores da transcriptase reversa, e dentro desta classe temos os análogos de nucleosídeos (ITRN), de nucleotídeos (ITRNt) e os não-nucleosídicos (ITRNN). Outras classes importantes para o tratamento são os inibidores da protease (IP) e os inibidores da integrase (InInt) que passaremos a descrever a seguir (ASHM, 2009; MADIGAN, 2010; MS, 2006; NATIONAL AIDS MANUAL, 2010).

A classe terapêutica dos Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos (ITRN) bem como os análogos de Nucleotídeos (ITRNt) atuam quando a célula já foi infectada pelo vírus. A molécula do fármaco é fosforilada por enzimas da célula hospedeira e então incorporada ao DNA viral. Após a incorporação do fármaco fosforilado ao DNA viral ocorre interrupção na replicação viral, pois a DNA polimerase não consegue mais replicar o genoma. Os principais representantes são: zidovudina, lamivudina, didanosina, abacavir e tenofovir. Os efeitos adversos mais descritos relacionados a essa classe são: distúrbios gastrointestinais (GI) como vômito e náusea, miopatia, cefaleia, lipoatrofia, depressão da medula óssea (anemia e neutropenia), resistência à insulina, dislipidemia, e neuropatia (CUNICO, 2008; DHHS, 2013; MS, 2013a; PAVLOS, 2012).

Os Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídicos (ITRNN) são inibidores não competitivos que se ligam a um sítio alostérico da enzima resultando em uma grande diminuição da função enzimática devido à restrição da mobilidade e flexibilidade resultado desta interação. Os fármacos mais importantes dessa classe para o tratamento do HIV são: efavirenz, nevirapina e rilpivirina. Os efeitos adversos mais comuns a essa classe são: aumento das transaminases e relacionados ao sistema nervoso central, como insônia, depressão e tonturas, em alguns casos raros pode ocorrer síndrome de Stevens-Johnson (CUNICO, 2008; DHHS, 2013; MS, 2013a; PAVLOS, 2012).

Os Inibidores da Protease (IP) são fármacos que atuam no último estágio da replicação do vírus, impedindo que uma nova partícula viral seja formada. A enzima

protease é responsável por clivar a longa cadeia de poliproteína em partes estruturais e funcionais que são responsáveis pela formação das partículas virais. Os principais medicamentos desta classe são: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir. Os efeitos adversos mais associados aos IP são: doenças cardiovasculares, aumento das transaminases, resistência à insulina, diabetes, pedra nos rins e distúrbios GI (náusea, vômito e diarreia) (CUNICO, 2008; DHHS, 2013; MS, 2013a; PAVLOS, 2012).

Inibidores da Integrase (InInt) como o nome diz inibem a enzima integrase que atua em duas situações da replicação viral. A primeira é incorporando o pró-vírus no DNA da célula hospedeira e depois catalisando essa incorporação. Os fármacos inibidores de integrase são: raltegravir e elvitegravir. As principais reações adversas descritas são: náusea e diarreia (CUNICO, 2008; DHHS, 2013; MS, 2013a; PAVLOS, 2012).

O Quadro 1 abaixo apresenta um resumo das classes terapêuticas utilizadas no tratamento antirretroviral seguida pelos principais representantes terapêuticos com suas siglas usadas internacionalmente e os efeitos adversos mais comumente descritos em cada classe terapêutica.

Quadro 1 Resumo das classes terapêuticas utilizadas no tratamento antirretroviral, seus representantes seguidos pela sigla internacional e efeitos adversos mais comuns descritos em cada classe terapêutica.

Classe	Antirretrovirais	Efeitos Adversos
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo (ITRN)	Lamivudina (3TC) Abacavir (ABC) Zidovudina (AZT) Estavudina (d4T) Didanosina (ddl) Emtricitabina (FTC)	Vômito e náusea, miopatia, cefaleia, lipoatrofia, anemia, neutropenia, resistência à insulina, dislipidemia, e neuropatia
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo (ITRNT)	Tenofovir (TDF)	Desmineralização óssea, nefrotoxicidade, vômito e náusea, miopatia, dislipidemia, e neuropatia
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídicos (ITRNN)	Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Rilpivirina (RPV)	Aumento das transaminases, insônia, depressão e tonturas.
Inibidores da Protease (IP)	Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FPV) Lopinavir (LPV) Ritonavir (RTV)	Doenças cardiovasculares, aumento das transaminases, resistência à insulina, diabetes, pedras nos rins, náusea, vômito e diarreia
Inibidor da Integrase (InInt)	Raltegravir (RAL) Elvitegravir (EVG)	Náusea e diarreia.

Fonte: CUNICO, 2008; DHHS, 2013; MS, 2010; MS, 2013a; PAVLOS, 2012.

1.3.2 TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

O tratamento de primeira linha é aquele que é indicado para os pacientes “virgens” de tratamento, ou seja, para pacientes que nunca fizeram qualquer tipo de TARV antes. A substituição do tratamento de primeira linha para o de segunda linha somente é indicada após o vírus desenvolver resistência ao tratamento, ou no caso do paciente apresentar muitos efeitos adversos aos medicamentos da primeira linha.

O tratamento de primeira linha do HIV/aids na maioria dos protocolos é feito com a associação de três medicamentos, sendo que dois deles são a base do tratamento, também conhecido como *backbone* e uma terceira opção que é variável. As duas principais opções terapêuticas usadas como backbone consistem numa associação da classe ITRN/ITRNT. O terceiro medicamento associado deve ser de uma classe diferente para evitar que o vírus desenvolva resistência ao medicamento e/ou para que tenha uma ação em diferente estágio de replicação viral e/ou com um mecanismo de ação diferente dos anteriores. A classe recomendada pela OMS como

terceira opção é a ITRNN, mas também são comumente associados IP e InInt. Um esquema ideal de tratamento deve ter poucos efeitos adversos e interações medicamentosas, bem como ser bem tolerado pelo paciente e apresentar eficácia sustentada no controle da carga viral (MS, 2010; WHO, 2013)

Atualmente, a maioria dos países tem seu próprio protocolo de tratamento para o HIV/aids que pode ou não seguir as diretrizes da OMS, respeitando o contexto do local ou região. Entretanto, para assegurar a eficiência e segurança dos tratamentos, os protocolos devem ser baseados em evidências clínicas de grande relevância nas suas recomendações e indicações (UNAIDS, 1999; WHO, 2013).

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Descrever as diferenças entre as recomendações dos protocolos de tratamento do HIV/aids em adultos no mundo.

2.2 Objetivos Específicos

- Fazer uma revisão bibliográfica para comparar os principais protocolos utilizados para o tratamento de HIV/aids.
- Avaliar os protocolos a partir de critérios traduzidos e adaptados do documento “Developing HIV/aids treatment guidelines” publicado pela United Nations Programme on HIV/aids - UNAIDS (1999).
- Comparar o tratamento de primeira linha em adultos de cada protocolo.

3. Metodologia

Foi feita uma busca no banco de dados do PubMed, Lilacs e Embase de artigos disponíveis que contivessem protocolos de tratamento para PVHA, especialmente para adultos. Verificou-se que os artigos continham em sua grande maioria protocolos desatualizados. Assim, optou-se em fazer consultas diretas aos sítios eletrônicos dos Ministérios da Saúde ou órgãos correspondentes de dez países ou regiões selecionados por conveniência, a saber: África do Sul (National Department of Health – NDH), Austrália (Australasian Society for HIV Medicine – ASHM), Brasil (Ministério da Saúde), Comunidade Europeia (European AIDS Clinical Society – EACS), Espanha (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad – MSSSI), Estados Unidos da América (United States Department of Health & Human Services – US DHHS), Reino Unido (British HIV Association – BHIVA), Nigéria (Federal Ministry of Health - FMH) e finalmente foi consultado no sítio eletrônico da Organização Mundial da Saúde (OMS) o protocolo mundial recomendado. Não foi encontrado protocolo de tratamento disponível no sítio eletrônico do Ministério da Saúde do Canadá (Public Health Agency of Canada - PHAC). As buscas foram feitas entre 15 e 30 de abril de 2014 com os descritores: clinical guideline, adults, hiv e treatment.

A seguir realizou-se uma avaliação de cada protocolo tendo como base doze critérios selecionados, traduzidos e adaptados do apêndice “*Guideline appraisal tools*” do documento “*Developing HIV/aids treatment guidelines*” (UNAIDS, 1999) (Anexo A). A partir dos doze critérios, estabeleceu-se uma classificação de conformidade em cinco categorias:

- A** - Cumpre integralmente os critérios selecionados (sim para os 12 critérios);
- B** - Cumpre parcialmente os critérios selecionados (sim para pelo menos 8 critérios);
- C** - Cumpre poucos critérios selecionados (sim para pelo menos 4 critérios);
- D** - Praticamente não cumpre os critérios selecionados (sim para 1 a 3 critérios);
- e
- E** - Não cumpre nenhum critério selecionado.

A seguir fez-se uma análise comparativa de todos os tratamentos de primeira linha em adultos recomendados em cada protocolo investigado. Os dados foram

tabulados em um arquivo em Excel, para permitir a melhor visualização, utilizou-se de cores diferentes de acordo com o grau da sua indicação: verde para tratamento recomendado ou preferível (denominado de “escolha”), amarelo para tratamento alternativo, rosa para tratamento recomendado apenas em situações especiais e cinza para quando o tratamento não é citado nos protocolos analisados.

Esse trabalho faz parte do subprojeto “Avaliação da atenção à saúde e seguimento farmacoterapêutico de pessoas vivendo com HIV/Aids atendidas no Hospital Universitário de Brasília” financiado pelo projeto “Melhoria da Gestão, Vigilância e Prevenção e Controle das DST, aids e Hepatites Virais entre usuários de drogas, profissionais do sexo, população penitenciária e pessoas vivendo com HIV/Aids”. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília com o CAEE (ANEXO B).

4. Resultados

Todos os protocolos clínicos selecionados estão sintetizados e relacionados na Tabela 1 por país ou região. Foi considerado para descrição e avaliação a última atualização encontrada no sítio eletrônico consultado, de acordo com o mês e/ ou ano de atualização do documento, instituição responsável pela elaboração, seguida pelo título do protocolo como publicado.

Tabela 1 Protocolos de tratamento e cuidado para pessoas adultas vivendo com HIV Aids analisados, de acordo com o país ou região.

País ou Região	Última Atualização	Instituição	Título Original do Protocolo
África do Sul	Março/ 2013	NDH	The South Africa antiretroviral treatment guidelines
Austrália	2013	US DHHS/ ASHM	US Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents, <i>with ASHM commentaries</i>
Brasil	2013	MS	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos
Espanha	Janeiro/ 2014	MSSSI e GeSIDA	Documento de consenso de GeSIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana
Estados Unidos	Fevereiro/ 2013	U.S. DHHS	Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents
Europa	Outubro/ 2013	EACS	Guidelines - Version 7.0
Nigéria	Outubro/ 2010	FMH	National guidelines for HIV and AIDS treatment and care in adolescents and adults
OMS	Junho/ 2013	OMS	The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach
Reino Unido	Novembro/ 2013	BHIVA	British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012

Siglas: NDH – National Department of Health; ASHM - Australasian Society for HIV Medicine; MS – Ministério da Saúde; MSSSI - Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; GeSIDA – Grupo de Estudio del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; HHS – United States Department of Health & Human Services; EACS – European AIDS Clinical Society; FMH – Federal Ministry of Health; OMS – Organização Mundial da Saúde; BHIVA – British HIV Association.

A Tabela 2 apresenta o resultado da avaliação segundo os doze critérios selecionados, traduzidos e adaptados do documento *Developing HIV/AIDS treatment guidelines* (UNAIDS, 1999). Para esta avaliação excluiu-se o protocolo da Austrália, pois desde o ano de 2005 o Comitê Assessor em HIV do Ministério de Saúde da

Austrália endossa os protocolos adotados pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (US DHHS) no que diz respeito ao "Uso de Agentes Antirretrovirais em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV-1". Apenas são feitos comentários com adaptações pela ASHM para a aplicação na Austrália daqueles protocolos que são revisados regularmente. Assim, a ASHM mantém um subcomitê específico para a atualização de seus comentários, que fica disponibilizado no portal da associação, em sítio eletrônico específico, com entrelaçamento para os protocolos do US DHHS.

O Quadro 2 apresenta a TARV de primeira escolha em pacientes adultos que estão iniciando o tratamento. Os dados são apresentados por protocolo clínico de tratamento por país ou região. O protocolo da Austrália também não consta desse quadro, por adotar, como dito anteriormente, o protocolo americano.

Tabela 2 Avaliação dos protocolos segundo critérios selecionados, traduzidos e adaptados do apêndice “Guideline appraisal tools” do documento “Developing HIV/AIDS treatment guidelines” (Anexo A) (UNAIDS, 1999).

Critério	Sim (1); Não (0)							
	África do Sul	Brasil	Espanha	Estados Unidos	Europa	Nigéria	OMS	Reino Unido
<i>A publicação do protocolo tem a identificação dos institutos que desenvolvem e ratificam o documento?</i>	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Existe a relação de pessoas envolvidas no desenvolvimento do protocolo e sua afiliação institucional?</i>	0	0	1	1	0	1	1	1
<i>Existe a descrição do método de identificação e seleção das evidências em que se baseiam as recomendações?</i>	0	0	1	1	0	1	1	1
<i>O texto do protocolo deixa explícito a força da evidência de cada recomendação, de acordo com o método escolhido?</i>	0	0	1	1	0	0	1	1
<i>O protocolo foi revisado por especialistas externos ao comitê antes de sua aprovação?</i>	0	0	1	1	0	0	1	1
<i>O protocolo deixa estabelecido a periodicidade de sua revisão?</i>	0	0	1	1	0	0	0	1
<i>A população-alvo para cada recomendação está identificada?</i>	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>O protocolo abrange todas as circunstâncias clinicamente relevantes, como diagnóstico, gestão clínica e encaminhamentos?</i>	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Existe referência de como as preferências do paciente devem ser levadas em consideração na aplicação do protocolo?</i>	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>As principais recomendações são apresentadas de forma clara e compreensível?</i>	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Existe uma descrição adequada dos benefícios em saúde esperados da gestão clínica recomendada?</i>	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Existem resultados clínicos- chave que são identificados como indicadores para a qualidade do cuidado?</i>	1	1	1	1	1	1	1	1
Total de pontos	7	7	12	12	7	9	11	12
Conceito	C	C	A	A	C	B	B	A

Quadro 2 Terapia Antirretroviral de primeira escolha em pacientes adultos que estão iniciando tratamento, por protocolo clínico investigado por país ou região.

Terapia Antirretroviral		Protocolo Clínico de Tratamento							
Combinação Base	3ª Medicamento	África do Sul	Brasil	Espanha	Estados Unidos	Europa	Nigéria	OMS	Reino Unido
Tenofovir/Emtricitabina	Efavirenz	Escolha	N.C.	Escolha	Escolha	Escolha	Escolha	Escolha	Escolha
	Nevirapina	Alternativo	N.C.	Alternativo	N.C.	Alternativo	Escolha	Alternativo	Alternativo
	Rilpivirina	N.C.	N.C.	Escolha	Alternativo	Escolha	N.C.	N.C.	Alternativo
	Atazanavir/ritonavir	N.C.	N.C.	Escolha	Escolha	Escolha	N.C.	S.E.	Escolha
	Darunavir/ritonavir	N.C.	N.C.	Escolha	Escolha	Escolha	N.C.	S.E.	Escolha
	Elvitegravir/cobicistat	N.C.	N.C.	Escolha	Alternativo	Alternativo	N.C.	N.C.	Escolha
	Lopinavir/ritonavir	N.C.	N.C.	Alternativo	Alternativo	Alternativo	N.C.	N.C.	Alternativo
	Fosamprenavir/ritonavir	N.C.	N.C.	N.C.	Alternativo	Alternativo	N.C.	N.C.	Alternativo
	Raltegravir	N.C.	N.C.	Escolha	Escolha	Escolha	N.C.	N.C.	Escolha
Abacavir/Lamivudina	Efavirenz	N.C.	Alternativo	Alternativo	Alternativo	Escolha	N.C.	N.C.	Alternativo
	Nevirapina	N.C.	Alternativo	N.C.	N.C.	Alternativo	N.C.	N.C.	Alternativo
	Rilpivirina	N.C.	N.C.	N.C.	Alternativo	Escolha	N.C.	N.C.	Alternativo
	Atazanavir/ritonavir	N.C.	2ª linha	Escolha	Alternativo	Escolha	N.C.	N.C.	Alternativo
	Darunavir/ritonavir	N.C.	N.C.	Alternativo	Alternativo	Escolha	N.C.	N.C.	Alternativo
	Elvitegravir/cobicistat	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	Alternativo	N.C.	N.C.	N.C.
	Lopinavir/ritonavir	N.C.	2ª linha	Alternativo	Alternativo	Alternativo	N.C.	N.C.	Alternativo
	Fosamprenavir/ritonavir	N.C.	2ª linha	N.C.	Alternativo	Alternativo	N.C.	N.C.	Alternativo
	Raltegravir	N.C.	N.C.	Escolha	Alternativo	Escolha	N.C.	N.C.	Alternativo
Tenofovir*/Lamivudina	Efavirenz	Escolha	Escolha	N.C.	N.C.	N.C.	Escolha	Escolha	N.C.
	Nevirapina	Alternativo	Escolha	N.C.	N.C.	N.C.	Escolha	N.C.	N.C.
	Lopinavir/ritonavir	N.C.	2ª linha	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
	Atazanavir/ritonavir	N.C.	2ª linha	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
	Fosamprenavir/ritonavir	N.C.	2ª linha	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

* OBS: No Brasil, nos casos em que o Tenofovir esteja contraindicado, utilizar Zidovudina (1ª opção), Abacavir (2ª opção) ou Didanosina (3ª opção); Na Nigéria, o Tenofovir pode ser substituído apenas pela Zidovudina, como tratamento alternativo. Siglas: N.C. – Não Consta; S.E. – Situações Especiais.

5. Discussão

A aids é uma das doenças que mais impacto causou no mundo desde que foi relatada pela primeira vez em 1981 nos Estados Unidos, pois os cientistas acreditavam que todas as doenças infecciosas já estavam controladas, ou seja, ela representa uma quebra de paradigma para infectologistas de todo o mundo. Desde a sua descoberta, a doença vem preocupando as autoridades sanitárias, uma vez que provocou uma epidemia que persiste por mais de 30 anos sem cura ou uma vacina para sua prevenção.

Entretanto pode-se dizer que houve grande evolução no seu tratamento e manejo clínico principalmente pelo desenvolvimento e inovação da farmacoterapia. Como se disse anteriormente, todos os anos novos fármacos são propostos, o que torna a atualização das diretrizes para o tratamento do HIV um desafio para os gestores de saúde que são responsáveis pela incorporação de tecnologias para a saúde (SUPHANCHAIMAT, 2014; VILLARINHO, 2013; WEGGHELEIRE, 2011).

A primeira observação pertinente para a discussão foi a dificuldade encontrada na localização de protocolos atualizados. Inicialmente havia-se pensado em utilizar bases de dados de periódicos como a Pubmed, Lilacs e Embase, para a realização das buscas; entretanto, verificou-se que os protocolos para HIV/aids, diferente de outros protocolos clínicos como os para diabetes e hipertensão, não são publicados em revistas indexadas. Assim, foi necessária a mudança de metodologia de busca, pesquisando-se diretamente nos sítios eletrônicos dos ministérios da saúde dos países. Mesmo assim, não se encontraram protocolos nacionais para o Canadá e descobriu-se que o protocolo da Austrália adotava o dos Estados Unidos, com pequenas modificações, e, assim, não existia um protocolo nacional.

Entre os oito protocolos que foram analisados e avaliados, o mais recentemente atualizado foi o da Espanha, publicado em janeiro deste ano e o mais antigo foi o da Nigéria, publicado em 2010. Nos sítios eletrônicos das instituições responsáveis pela atualização, com exceção da Nigéria, foi possível observar uma periodicidade média de 1 a 3 anos na atualização dos guias, porém essa periodicidade é apenas descrita no guia de tratamento da Inglaterra. Nas publicações da Espanha e dos Estados Unidos, existe referência de que os protocolos serão atualizados com frequência,

entretanto, não mencionam um período definido (MSSSI, 2014; FMH, 2010; BHIVA, 2012; DHHS, 2013). Devido ao constante lançamento de novos medicamentos, a OMS recomenda aos países que estabeleçam a periodicidade e façam atualizações periódicas de seus protocolos nacionais. Percebe-se, então, que a Nigéria tem dificuldades em cumprir essa recomendação.

Ao fazer a avaliação dos oito protocolos nacionais/ regionais, encontraram-se apenas três dentre eles com a classificação de conformidade máxima de acordo com os critérios utilizados para a avaliação. Segundo artigo de Weggheleire (2011), que avaliou 20 protocolos clínicos de doze países da região do oriente médio em 2009, que os grupos de desenvolvimento dos protocolos nacionais normalmente têm dificuldade em adotar uma metodologia sistematizada para a elaboração dos protocolos, o que fica patente nos resultados descritos por eles, onde apenas um dos protocolos conseguiu uma boa avaliação (WEGGHELEIRE, 2011).

Dentre os critérios que foram utilizados para este estudo, os que tiveram uma pior classificação para os protocolos avaliados foram os relacionados com a transparência da metodologia usada para sua elaboração, como também aconteceu com Weggheleire (2011). Apenas os guias publicados pela Espanha, Reino Unido, Estados Unidos e OMS descreviam todo o processo de levantamento bibliográfico, desde as bases de dados utilizadas, critérios de seleção dos artigos e a classificação do nível de evidência utilizado dentro do protocolo. Assim, nas leituras destes protocolos acima citados, em cada recomendação era salientada a força da evidência respectiva (BHIVA, 2012; DHHS, 2013; MSSSI, 2014; WEGGHELEIRE, 2011; WHO, 2013).

O protocolo clínico publicado pela *British HIV Association* (2013) além de descrever no início do protocolo toda a metodologia desenvolvida, coloca em seus anexos o detalhamento de todas as referências utilizadas com gráficos e tabelas. No caso do protocolo brasileiro, sul africano e da comunidade europeia não foram explicitadas essas informações, ficando os mesmos pouco transparentes tanto em seu processo de execução como na força da evidência de suas recomendações (MS, 2013a; DHHS, 2013; EACS, 2013)

Além da falta da descrição sobre a metodologia da revisão utilizada para elaboração do guia de tratamento, os protocolos nacionais do Brasil e da Comunidade

Europeia não traziam a filiação institucional dos autores e revisores que participaram da elaboração do protocolo, não ficando clara a questão de vínculo e de conflito de interesses na elaboração do mesmo. No caso do protocolo clínico da África do Sul, era informado apenas a instituição responsável pela publicação, sem nenhuma informação de autores ou revisores responsáveis pela elaboração do documento. Desta forma, não foi possível avaliar, nestes três protocolos, qual a influência que ligações com outras instituições poderiam ter na tomada de decisões (MS, 2013a; EACS, 2013; DH, 2013).

Em todos os protocolos o público alvo estava bem definido, seja no próprio título do documento, como foi o caso do Brasil, Espanha, Estados Unidos, Nigéria e Reino Unido. Nos demais casos, os protocolos abrangiam todos os tipos de pacientes, no caso da África do Sul, OMS e da Comunidade Europeia, sendo o protocolo dividido em capítulos cujos títulos indicavam para qual público alvo se relacionava. A importância dessa fácil identificação do público alvo ao qual se direciona o protocolo, segundo a UNAIDS, é para facilitar a utilização por parte dos profissionais da saúde (MS, 2013A; MSSSI, 2014; DHHS, 2013; FMH, 2010; BHIVA, 2012; DH, 2013; WHO, 2013; EACS, 2013; UNAIDS, 1999)

De uma forma geral, todos os protocolos descreveram como deve ser toda a abordagem ao paciente, desde o rastreamento por suspeita da infecção até o manejo clínico da aids e dos casos de comorbidades, com tabelas medicamentos e doses. Esta informação é apresentada de várias formas nas publicações, podendo ser descrita de acordo com a sequência de eventos, acompanhado do que avaliar em cada etapa, como foi o caso da Espanha; ou com o uso fluxogramas e quadros resumos, como havia nos demais protocolos, que facilitam a visualização e o entendimento da equipe multiprofissional. O protocolo publicado pela BHIVA (2013) tinha enfoque apenas no tratamento da doença, com outro documento com as orientações para os profissionais quanto às práticas clínicas recomendadas pela instituição (BHIVA, 2011; MSSSI, 2014).

Os objetivos que devem ser alcançados ao longo do tratamento são bem estabelecidos em todos os protocolos investigados, com níveis de carga viral e de linfócitos T CD4+ desejáveis com determinado período de tempo após o início da TARV. É bem definido também o conceito de falha viral, quando a TARV de primeira escolha para o tratamento não atinge os objetivos e a replicação viral não é contida

como deveria, e o sistema imune continua debilitado. O que deve ser feito a partir disto, é informado, bem como manejo de medicamentos dentro da mesma classe ou com classes diferentes.

O esquema de tratamento é exposto de maneira clara e em quadros, sempre enfatizando o tratamento de primeira escolha preferível, e as alternativas e variações que esse esquema pode sofrer. As substituições vêm acompanhadas de explicações de quando devem ocorrer e quais as vantagens ou desvantagens que essa substituição pode trazer ao paciente.

Existem duas variações de protocolos que são seguidos pelos oito protocolos clínicos investigados. A primeira é a associação de ITRN/ITRNt com um ITRNN, como sugerido pela OMS (2013) e seguido pelos protocolos publicados no Brasil (2013), Nigéria (2010), África do Sul (2013). A segunda combinação utilizada como escolha de primeira linha para o tratamento de adultos com HIV é a associação entre o *backbone*, ITRN/ITRNt, com um IP associado com a um potencializador (*boosted*) ou não, ou com um InInt. A segunda combinação é recomendada pelos Estados Unidos (DHHSS, 2013), Reino Unido (BHIVA, 2012), Espanha (MSSSI, 2014) e Comunidade Europeia (EACS, 2013).

A base (*backbone*) do tratamento possui pouca variação entre os protocolos avaliados. A associação mais frequentemente recomendada, de sete entre os oito avaliados, é a associação entre tenofovir e emtricitabina (TDF/FTC). Como alternativa à essa associação, recomenda-se utilizar a associação entre abacavir e lamivudina (ABC/3TC). O Brasil é o único país em que é feita a recomendação de uma terceira base que associa TDF/3TC, sem a opção de substituição da lamivudina pela emtricitabina (MS, 2013a). Apesar da OMS (2013) destacar que a 3TC e a FTC são farmacologicamente comparáveis, a Espanha declara que não há estudos com evidência suficiente, até o momento da publicação de seu protocolo, que comprovassem a equivalência terapêutica dos medicamentos (MSSSI, 2014). Contudo, a maioria dos países preferem a associação entre TDF e FTC e não entre TDF e 3TC.

O uso do ABC somente pode ser iniciado após o paciente fazer o teste para detectar o gene HLA-B*5701 que é responsável por reações de hipersensibilidade ao medicamento que podem ser fatais (BHIVA, 2012; PAVLOS, 2012; WHO, 2013; MSSSI,

2014; DHHS, 2013;). Essa informação não está prontamente associada à indicação do uso do ABC em todos os protocolos. Enquanto o protocolo clínico da Espanha dedica um capítulo inteiro ao alelo, o do Brasil a informação é citada apenas uma vez em uma tabela sobre doenças hepáticas ao final do protocolo (MSSSI, 2014; MS, 2013a). Nos protocolos da Nigéria (2010) e África do Sul (2013) a informação não consta em lugar algum.

O TDF pode ser substituído pela zidovudina (AZT) em todos os protocolos, porém sua substituição necessita cuidado em relação aos níveis hematimétricos, pois a AZT leva a toxicidade hematológica sendo contra indicado em casos de anemia e/ou neutropenia. O uso do AZT é recomendado como alternativa para mulheres que queiram engravidar ou que já estejam grávidas por todos os protocolos, e a publicação da Espanha deixa explícito que a substituição deve ser apenas temporariamente (MSSSI, 2014). No protocolo brasileiro, o TDF pode, ainda, ser substituído pela didanosina (ddl) como uma terceira opção, mas sua substituição é indicada somente quando há intolerância aos outros medicamentos (DHHS, 2013; MSE, 2013a; WHO, 2013)

A OMS (2013) recomenda que o terceiro medicamento associado seja da classe de ITRNN, e propõe o efavirenz (EFV) como preferível para o tratamento, podendo ser substituído pela nevirapina (NVP) em casos de intolerância ao EFV. A NVP somente pode ser utilizada, segundo a BHIVA (2013), se a contagem de células TCD4+ estiver entre 250 e 400 células/mL de sangue. No guia publicado pelo MS (2013), recomenda-se o uso da NVP para pacientes diabéticos e com alto risco cardiovascular, porém apesar dos benefícios que a NVP pode trazer, ela está associada com hepatotoxicidade, exantema e risco de desenvolver Síndrome de Stevens-Johnson.

De acordo com a segunda opção de tratamento que é seguida por países como Estados Unidos, Espanha e Reino Unido, existem mais alternativas de tratamentos, pois acrescenta outras classes de tratamento como os IP e os InInt (DHHS, 2013; MSSSI, 2014; BHIVA, 2012). Segundo o protocolo U.S. DHHS (2013), a associação entre ITRN/ITRNt com IP potencializados ou InInt deve ser feita quando a chance de falha viral ou na adesão ao tratamento é grande, pois estudos mostram menores taxas de desenvolvimento de resistência a essas classes de antirretroviral e menores

chances de falha viral quando comparados com a associação entre a *backbone* e o EFV, por exemplo.

Apesar de ser recomendado em três protocolos, o uso de Inibidores da Protease em pacientes que vão iniciar de tratamento, é bastante controverso. A OMS (2013) recomenda o uso dessa classe na primeira linha de tratamento apenas em situações especiais, como por exemplo, intolerância aos outros medicamentos recomendados ou alternativos. Um estudo publicado por Pavlos e Phillips (2012) indica que os estudos que corroboram com essa recomendação além de inconsistentes não são replicáveis por outros pesquisadores. Outro problema associado com o uso dos IP é que eles inibem a CYP3A, uma das principais vias de metabolização de medicamentos, podendo causar inúmeras interações medicamentosas, implicando em manejo difícil de dose e esquema com outros medicamentos (PAVLOS, 2012).

6. Considerações Finais

A análise comparativa feita neste trabalho demonstra a necessidade do aperfeiçoamento de protocolos clínicos de tratamento em países em desenvolvimento. Principalmente em relação a publicação de informações importantes como metodologia e nível de evidência das informações.

Verificou-se também, que países desenvolvidos colocam a disposição para o tratamento de primeira linha um maior número de medicamentos antirretrovirais e de diferentes classes. Enquanto que os países em desenvolvimento baseiam as suas escolhas principalmente nas diretrizes publicadas pela OMS. O maior número de medicamentos disponível possibilita uma quantidade maior de combinações que podem ser feitas adaptando, assim, as necessidades e particularidades de cada paciente.

Durante o levantamento dos dados para a elaboração do trabalho, verificou-se que os protocolos não são de fácil acesso nos sítios eletrônicos, foram necessárias pesquisas em diversos sítios eletrônicos para que fosse encontrada as informações necessárias para localizar o documento.

Percebe-se, também que há divergências entre quais classes de fármacos são consideradas ideais como tratamento de primeira linha e quais não são entre países desenvolvidos e a OMS e para isso recomenda-se que sejam realizados mais estudos em relação ao uso de cada classe, bem como suas combinações para pacientes virgens de tratamento e quais as consequências que o uso a longo prazo pode trazer.

O presente estudo tem limitações em relação as avaliações dos protocolos. É indicado que mais de uma pessoa faça essa avaliação para que exista uma média entre cada avaliação, porém, a avaliação foi feita apenas por uma pessoa. Além disso, seria interessante que fossem realizadas pesquisas sobre como é feita a dispensação em cada localidade investigada, bem como, se existe subsídio para a aquisição e dispensação dos medicamentos.

7. Referências

AIDS VIRUS EDUCATION AND RESEARCH TRUST (AVERT). *Stages of HIV Infection*. Disponível em: <<http://www.avert.org/stages-hiv-infection.htm>>. Acessado em: 28 mar. 2014.

AUSTRALASIAN SOCIETY FOR HIV MEDICINE. *HIV Management in Australasia a*

BRITISH HIV ASSOCIATION. *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012*. London: British HIV Association, 2012.

_____. *British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011*. London: British HIV Association, 2011.

CHAN, D.C. & KIM, P.S. *HIV Entry and Its Inhibition*. **Cell**, Vol. 93, 681–684. 1998.

CLAVEL, F. et al. *Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS*. **Science**, Vol. 233: 343–346. 1986.

CUNICO, W. et al. *HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos*. **Quim. Nova**, v. 31, No. 8, 2111-2117, 2008.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. *Guidelines - Version 7.0*. **European AIDS Clinical Society**, 2013.

FREEDOM Network. Sexually transmitted diseases information and treatment guidelines. *STD Frequently Asked Questions (FAQ)*. Disponível em: <http://www.std.gov.org/faq_1.htm>. Acessado em: 01 mai. 2014.

GREENE, W.C. *A history of AIDS: Looking back to see ahead*. **Eur. J. Immunol.**, v. 37: S94–102. 2007.

IMUNONAWEB. *Imagens Fascinantes*. 2009. Disponível em: <<http://imunonaweb.blogspot.com.br/2009/11/imagens-fascinantes.html>> Acessado em: 20 abr. 2014

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). *Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013*. **UNAIDS**, 2013.

KUMAR, A. et al. *HIV-1 Latency in Monocytes/Macrophages*. **Viruses**, v. 6, 1837-1860. 2014.

MADIGAN, M.T. et al. Brock biology of microorganisms. In:_____. (Org.). *Person-to-Person Microbial Diseases: Sexually Transmitted Infections*. São Francisco: ed Benjamin Cummings. p. 971-979, 2010.

Ministério da Saúde. *HIV/AIDS, hepatites e outras DST*. **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

_____. *Formulário Terapêutico Nacional 2010: RENAME 2010*. **Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

_____. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV*. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.

_____. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos*. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.

_____. *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis*. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids**. Brasília: Ministério da Saúde. 2005.

_____. *Aids no Brasil*. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>>. Acessado em: 28 mar. 2014a.

_____. *DST no Brasil*. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>> Acessado em: mar. 2014b.

_____. *O que são DST?*. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-sao-dst>>. Acessado em: mar. 2014c.

_____. *Sintomas e fases da aids*. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/sintomas-e-fases-da-aids>>. Acessado em: mar. 2014d.

_____. *História da aids*. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>>. Acessado em: 01 mai. 2014e.

_____. *Formas de contágio*. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/formas-de-contagio>>. Acessado em: 14 mai. 2014f.

_____. *Novo teste de HIV dará resultado em 20 minutos*. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/noticia/2011/novo teste de hiv dara resultado em 20 minutos](http://www.aids.gov.br/noticia/2011/novo_teste_de_hiv_dara_resultado_em_20_minutos)>, acesso em 30 mai. 2014g.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. *Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida**. 2014.

NATIONAL AIDS MANUAL. *Anti-HIV drugs, tenth edition, 2010*. **National Aids Manual**. United Kingdom, 2010.

NIGÉRIA. Federal Ministry of Health. *National guidelines for HIV and AIDS treatment and care in adolescents and adults*. Abuja: **Federal Ministry of Health**, 2010.

PAVLOS, R. e PHILLIPS, E.J. *Individualization of antiretroviral therapy*. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 5, 2012.

SHARP, P.M. & HAHN, B.H. *Origins of HIV and the AIDS Pandemic*. **Cold Spring Harb Perspect Med**. 2011.

SOUTH AFRICA. Department of Health. *The South African antiretroviral treatment guidelines 2013*. **Department of Health**, 2013.

SUPHANCHAIMAT, R. et al. *HIV/AIDS health care challenges for cross-country migrants in low- and middle-income countries: a scoping review*. **HIV/AIDS – Research and Palliative Care**, v. 6, 2014.

UNITED STATES OF AMERICA. Department of Health & Human Services. Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. **Department of Health and Human Services. Department of Health & Human Services**, 2013.

VILLARINHO, M.V. et al. *Políticas públicas de saúde face à epidemia da AIDS e a assistência às pessoas com a doença*. **Rev Bras Enferm**, 66(2): 271-7. 2013.

WEGGHELEIRE, A. et al. *Challenges in developing national HIV guidelines: experience from the eastern Mediterranean*. **Bull World Health Organ**, v. 89:442–450. 2011.

WORDL HEALTH ORGANIZATION. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach June 2013*. Switzerland: **WHO**, 2013.

_____. *Data on the size of the HIV/AIDS epidemic: Data by WHO region Data by WHO region*. Disponível em: <<http://apps.who.int/gho/data/node.main.619?lang=en>>. Acessado em: 28 mar. 2014a.

_____. *Sexually transmitted infections (STIs)*. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>>. Acessado em: 01 mai. 2014b.

_____. *Adult HIV prevalence (15-49 years), 2012, by WHO region*. Disponível em: <http://www.who.int/gho/hiv/hiv_013.jpg> Acessado em: 01 mai. 2014c.

8. ANEXO A – Guideline appraisal tools (UNAids, 1999)

Appendix

Guideline appraisal tools

Part one: Criteria for appraisal of validity of the guidelines development process

Responsibility and support for guideline development	Yes	No	N/A*
1. Does the guideline report identify the agencies responsible for its development and ratification?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were potential biases or conflicts of interest in funding or support agencies satisfactorily taken into account?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guideline development committee membership			
3. Is there a list of the individuals who were involved in developing the guidelines and their professional background or affiliation (e.g. medical, guideline development experts, interest groups including patients)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did the committee have representatives with experience in HIV/AIDS clinical care and guideline development?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the committee include patients or their representatives?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were potential biases or conflicts of interest among members satisfactorily taken into account?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Identification and synthesis of evidence			
7. Is there a description of the method(s) used to collect (i.e. identify and retrieve) the scientific evidence on which recommendations are based?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Are the methods for collecting scientific evidence satisfactory?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Are the sources of information used in developing recommendations adequately referenced?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Is there a description of the methods used to seek the views of interest groups not on the guideline development committee?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Strength of scientific evidence	Yes	No	N/A*
11. Is there a description of the methods used to assess the strength of scientific evidence?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Does the guideline make explicit links between recommendations and the strength of the supporting scientific evidence?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Overall, are the methods used to rate or weigh the scientific evidence satisfactory?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pre-testing and peer review			
14. Was the guideline subjected to independent peer review by experts outside the committee?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Was the guideline piloted or pre-tested?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. If the guideline was piloted or pre-tested, does it report the methods used and the results adopted?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Future review and revision			
17. Does the guideline give explicit details of how it will be routinely reviewed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Does the guideline identify which bodies are responsible for the review?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Is a review form provided for users to send in their comments?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall assessment of validity of the guideline development			
20. Is there, in the guideline development report, an accurate summary that reflects the methods, content and recommendations?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Overall, do the potential biases or conflicts of the guideline's development appear to be adequately dealt with?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

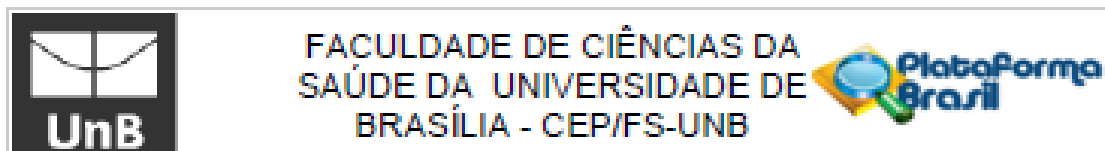
Part two: Criteria for appraisal of the content and format of the guideline

Clinical applicability and flexibility	Yes	No	N/A*
1. Was the patient population(s) identified to which the guideline is meant to apply?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Is there a description of the professional groups to which the guideline is meant to apply?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Does the guideline indicate at what level of care it is to be used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Is there a description of the circumstances (clinical or non-clinical) in which exceptions might be made in using it?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Is there a description of ethical issues likely to rise in using the guideline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Is there a description of how the patients' preferences should be taken into account in applying the guidelines?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Do the recommendations collectively cover all clinically relevant circumstances (including diagnostic process, clinical management and referral)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Are the guideline recommendations consistent with each other?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clarity			
9. Are the main recommendations presented in a format that is easily understandable (statements, algorithms, or diagrams)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Does the guideline describe in explicit terms the condition to be detected, treated or prevented?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Does the guideline describe in explicit terms the options for management of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Does the guideline identify and advise on unacceptable or ineffective current practice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Are the recommendations written in unequivocal terms?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Can each major recommendation be found easily?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Description of likely costs and benefits	Yes	No	N/A*
15. Is there an adequate description of the health benefits expected from the recommended clinical management?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Is there a description of the potential harm or risk that may occur as a result of specific clinical management?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Is there an adequate description of the costs or expenditure expected in a specific clinical management?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Are issues for consideration by managers in health boards and trusts/ practices clearly identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Are the recommendations supported by the estimated benefits, possible harm and costs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clinical audit			
20. Does the guideline identify key clinical outcomes for the areas of care covered?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Are targets or standards identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Does the guideline identify the core clinical data for reporting the relevant clinical care?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Do the core clinical data include key indicators of risk and severity?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*N/A: Not applicable

9. ANEXO B – Parecer de aprovação do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da atenção a saúde e seguimento farmacoterapêutico de pessoas vivendo com HIV-Aids atendidas no Hospital Universitário de Brasília

Pesquisador: MARIA INÊS DE TOLEDO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14211513.8.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 278.787

Data da Relatoria: 05/05/2013

Apresentação do Projeto:

O uso da terapia antirretroviral (TARV) resultou na melhora dos indicadores de morbimortalidade e qualidade de vida dos brasileiros e contribuiu para o atual perfil crônico degenerativo da doença. Linha de cuidado (LC) expressa fluxos assistenciais capazes de garantir ao usuário do sistema de saúde o acesso às tecnologias necessárias à assistência e operam com base em um conjunto de ações assistenciais para resolver um problema de saúde. São escassos os dados sobre a organização do atendimento a pessoas vivendo com HIV ou Aids (PVHA) em redes de atenção e LC e, aliado ao seguimento farmacoterapêutico hospitalar e ambulatorial são contribuições desta proposta que tem como objetivos: descrever e propor medidas para a adequação da atenção à saúde de PVHA, descrever os tratamentos da Aids e doenças oportunistas quanto a efetividade e segurança e aplicar e avaliar seguimento farmacoterapêutico em PVHA durante a internação e no atendimento ambulatorial no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Para a descrição da rede de atenção à saúde (RAS) de PVHA e LC no HUB, serão identificados e avaliados os pontos da RAS das PVHA através da aplicação de questionários quali-quantitativos padronizados. As PVHA atendidas no HUB serão acompanhadas para se obter dados da história clínica, adesão ao tratamento e reações adversas a medicamentos. Serão assegurados os direitos a privacidade e confidencialidade dos dados dos indivíduos da

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 Fax: (61)3107-3799 E-mail: cepfs@unb.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 276.757

pesquisa e outros aspectos éticos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os cuidados em saúde para PVHA quanto ao acesso, segurança e efetividade a fim de favorecer a adequação da Rede de Atenção à Saúde (RAS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores relatam não há haver riscos para os sujeitos da pesquisa, uma vez que não haverá nenhum procedimento adicional além do previsto no atendimento no HUB, exceto a aplicação de entrevistas estruturadas e coleta de dados clínicos disponíveis no prontuário dos pacientes. Quanto aos benefícios, os resultados da pesquisa devem contribuir para a melhoria do atendimento e qualidade de vida de PVHA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores ajustaram os objetivos adequando-os a metodologia e instrumentos propostos.

O pesquisador refere que buscará alternativas e ajustes caso o financiamento principal não seja contemplado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi ajustado contemplando os itens necessários.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador cumpriu as pendências apontadas no parecer anterior e por isto sou de parecer favorável a sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 276.757

BRASÍLIA, 21 de Maio de 2013

Assinador por:
Natan Monsen de Sá
(Coordenador)